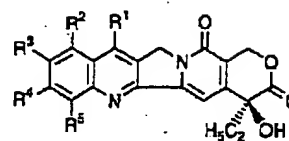


# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11071280  
 PUBLICATION DATE : 16-03-99  
 APPLICATION DATE : 23-06-98  
 APPLICATION NUMBER : 10175240

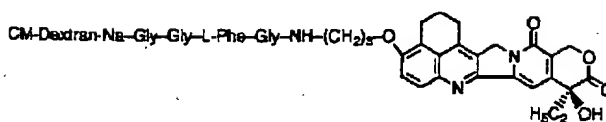


APPLICANT : TANABE SEIYAKU CO LTD;

INVENTOR : YANO TOSHIRO;

INT.CL. : A61K 31/435 A61K 31/47 A61K 31/495  
 A61K 45/00 A61K 47/48 // C07D491/22

TITLE : MEDICINE COMPOSITION



II

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine composition using a drug delivery system, excellent in antitumor action, reduced in adverse effects, useful as a therapeutic agent for solid tumors, by including a specific camptothecin as an active ingredient.

SOLUTION: This composition comprises a camptothecin derivative in which R<sup>6</sup> of a camptothecin of formula I (R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> have a combination in which adjoining two groups of R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> form an alkylene or are two hydrogen atoms, one of the residue is X<sub>n</sub>-alkyl<sub>m</sub>-R<sup>6</sup> and the residual two groups are H, etc.; X is O or the like; Alkyl is an alkylene; R<sup>6</sup> is NH<sub>2</sub> or the like; (m) and (n) are each 0 or 1) is bonded through an amino acid or a peptide to a carboxyl group- containing polysaccharide or its pharmacologically permissible salt [e.g. a compound of the formula (CM-Dextra.Na is carboxymethyldextran.sodium salt; Gly is glycyl; Phe is phenylalanine)] as an active ingredient. Preferably the objective composition is parenterally administered.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-71280

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月16日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/435		A 6 1 K 31/435
31/47	ADU	31/47 ADU
31/495	ADV	31/495 ADV
45/00		45/00
47/48		47/48 Z
審査請求 未請求 請求項の数15 OL (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願平10-175240	(71) 出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22) 出願日	平成10年(1998) 6月23日	(72) 発明者	辻原 健二 埼玉県浦和市大字大牧1149番地133
(31) 優先権主張番号	特願平9-169746	(72) 発明者	川口 隆行 東京都豊島区巣鴨1丁目15番2-406号
(32) 優先日	平9(1997) 6月26日	(72) 発明者	奥野 哲 埼玉県三郷市早稲田8-5-18
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	矢野 敏朗 埼玉県浦和市上木崎1-2-20 セルデー ヌ上木崎502
		(74) 代理人	弁理士 箕浦 繁夫

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 副作用の少なく、かつ、著しく増強された抗腫瘍作用を有するカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

【解決手段】 7位～12位の隣接位の置換基が環を形成すると共に、アミノアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基等を有するカンプトテシン化合物を、アミノ酸またはペプチドを介して、カルボキシル基を含有する多糖類と結合させて、本発明の所望の有効成分であるカンプトテシン誘導体に導く。

(2)

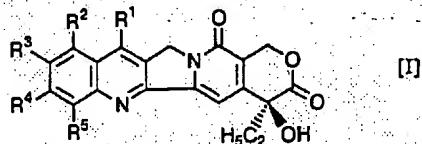
特開平11-71280

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、 $R^1 \sim R^5$ は(A)  $R^1 \sim R^5$ のうち、隣接する2つが互いに結合してアルキレン基を形成しているかまたは2つとも水素原子であり、残りの $R^1 \sim R^5$ のうち1つが $-X$ 、 $-Alk$ 、 $-R^6$ であり、他の2つが水素原子であるか、あるいは(B)  $R^1 \sim R^5$ のうち、隣接する2つが互いに結合してアルキレン基を形成し、そのアルキレン基のいずれかの炭素原子に $-X$ 、 $-Alk$ 、 $-R^6$ が置換しており、 $R^1 \sim R^5$ の残りの3つが水素原子、アルキル基またはハロゲン原子であることを表し、(A)および(B)におけるアルキレン基中の1つまたは2つのメチレン基は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ で置き換えられていてもよく、 $X$ は $-O-$ または $-NH-$ であり、 $Alk$ はアルキレン基であり、 $R^6$ は $-NH_2$ 、

【化2】



または $-OH$ であり、 $m$ および $n$ は共に0または1であるか、 $m$ が1、 $n$ が0である]で示されるカンプトテシン化合物 [I] の $R^7$ とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのアミノ基が酸アミド結合し、このアミノ酸またはペプチドのカルボキシル基の全部または一部と化合物 [I] の $R^8$ とが酸アミド結合またはエステル結合してなる請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基とが酸アミド結合し、このアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基と化合物 [I] の $R^9$ とが酸アミド結合またはエステル結合してなる請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】 化合物 [I] の $R^9$ が式： $-NH_2$ または

【化3】



であり、カルボキシル基を有する多糖類がカルボキシメチル化されたデキストランまたはプルランであり、両成分がペプチドを介して結合してなる請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 (1)  $R^1$ 及び $R^2$ が結合してトリメチレ

2

ン基、 $R^3$ が3-アミノプロピルオキシ基、 $R^4$ 及び $R^5$ が水素原子、(2)  $R^1$ がビベラジノメチル基、 $R^2$ 及び $R^3$ が水素原子、 $R^4$ 及び $R^5$ が結合してエチレンジオキシ基、(3)  $R^1$ がアミノメチル基、 $R^2$ 及び $R^3$ が水素原子、 $R^4$ 及び $R^5$ が結合してエチレンジオキシ基、(4)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子、 $R^5$ が3-アミノプロピルオキシ基、(5)  $R^1$ 及び $R^2$ が結合してアミノ置換トリメチレン基、 $R^3$ がメチル基、 $R^4$ がフッ素原子、 $R^5$ が水素原子、または(6)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子、 $R^5$ がアミノ基である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 (1)  $R^1$ 及び $R^2$ が結合してトリメチレン基、 $R^3$ が3-アミノプロピルオキシ基、 $R^4$ 及び $R^5$ が水素原子、(2)  $R^1$ がアミノメチル基、 $R^2$ 及び $R^3$ が水素原子、 $R^4$ 及び $R^5$ が結合してエチレンジオキシ基、(3)  $R^1$ 及び $R^2$ が結合してアミノ置換トリメチレン基、 $R^3$ がメチル基、 $R^4$ がフッ素原子、 $R^5$ が水素原子、または(4)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子、 $R^5$ がアミノ基である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項7】 該ペプチドがグリシル-グリシル-LまたはD-フェニルアラニル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリリン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリリン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリリン、LまたはD-フェニルアラニル-グリリンまたはLまたはD-ロイシル-グリリンである請求項5または6記載の医薬組成物。

【請求項8】 該ペプチドがグリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリリンである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 該ペプチドがグリシル-グリリンである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項10】 該ペプチドがグリシル-グリシル-グリリンである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項11】 該ペプチドがグリシル-グリシル-グリリンである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項12】 該ペプチドがLまたはD-フェニルアラニル-グリリンである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項13】 多糖類のカルボキシメチル化度が0.3以上0.8以下である請求項8、9、10、11または12記載の医薬組成物。

【請求項14】 抗腫瘍薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13記載の医薬組成物。

【請求項15】 肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌(大腸癌、胃癌、すい臓等)、肝癌、腎癌、前立腺癌、頭けい部癌、悪性リンパ腫、白血病の治療薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(3)

特開平11-71280

3

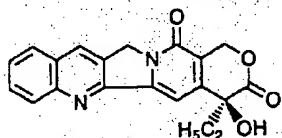
【発明の属する技術分野】本発明は、増強された抗腫瘍作用を示す新規なカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、アミノアルコキシ基またはヒドロキシアルコキシ基を有するカンプトテシン化合物等をアミノ酸またはペプチドを介してカルボキシル基を有する多糖類に結合させてなる新規なカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関する。本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、標的作用部位に多量かつ選択的に送達され、その部位で所望の薬理学的作用を発揮することができ、その副作用が著しく軽減され、その副作用が軽減され、医薬品として極めて有用なものである。

【0002】

【従来の技術】カンプトテシンは植物アルカロイドの一種であって、下記の化学構造式：

【0003】

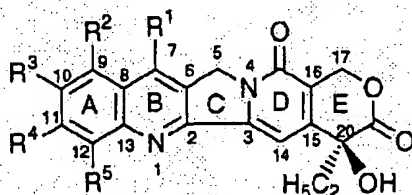
【化4】



【0004】を有し、抗白血病作用および抗腫瘍作用を有することが知られており、その誘導体であるイリノテカン塩酸塩（CPT-11）はすでに市販にも供されている。しかしながら、この化合物は、臨床において強い抗腫瘍活性を示す反面、他の抗腫瘍剤等と同様に副作用が強く、その使用に制限を受けている【癌と化学療法、21巻、709頁（1994年）】。

【0005】また、種々のカンプトテシン化合物が合成され、それらが抗腫瘍活性を有することも報告されている（特開平1-279891号、特開平5-222048号、特開平6-87746号、特開平6-228141号、特表平4-503505号、特表平4-502017号等）。

\*



【0011】【式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は（A）R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>のうち、隣接する2つが互いに結合してアルキレン基を形成しているかまたは2つとも水素原子であり、残りのR<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>のうち1つが-X、-Alk、-R<sup>6</sup>であり、他の2つが水素原子であるか、あるいは（B）R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>のうち、隣接する2つが互いに結合してアルキレン基を形成し、そのアルキレン基のいずれかの炭素原子に-X、-Alk、-R<sup>6</sup>が置換しており、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の残りの3つが

\*【0006】一方、この種の副作用の強い薬物について抗腫瘍活性を増大させると共にその副作用をできるだけ抑えるために、近年、薬物を必要な組織に必要な量だけ送達する、いわゆるドラッグ・デリバリー・システム（Drug Delivery System）の技術が研究されている。特に、癌化学療法においては、腫瘍細胞と正常細胞との間で抗癌剤感受性に十分な差異が得られないことが問題であり、抗癌剤を癌病巣へ選択的に送達するターゲティング型ドラッグ・デリバリー・システムの研究が盛んに行われており、例えば、ドキシソルピシン-多糖類複合体（WO 94/19376号）、ドキシソルピシン封入リポソーム【抗癌剤の効果増強とターゲティング療法（サイエンス・フォーラム株式会社発行）、227頁（1987年）】、デキストラン結合マイトマイシン【抗癌剤の効果増強とターゲティング療法（サイエンス・フォーラム株式会社発行）、278頁（1987年）】等が知られている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】カンプトテシン化合物は、上述の如く、優れた抗腫瘍作用を有し、医薬として極めて有用である反面、その強い副作用のためにその使用が著しく制限されるという問題がある。本発明は、その優れた薬物活性を保持しつつ、好ましくない副作用の発現を抑えた新しいカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、反応性基を有するカンプトテシン化合物に、アミノ酸またはペプチドを介してカルボキシル基を有する多糖類を結合させたカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0009】すなわち、アミノアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基等を有する、下記の一般式

【0010】

【化5】

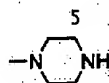
水素原子、アルキル基またはハロゲン原子であることを表し、（A）および（B）におけるアルキレン基中の1つまたは2つのメチレン基は-O-、-S-または-NH-で置き換えられていてもよく、Xは-O-または-NH-であり、Alkはアルキレン基であり、R<sup>6</sup>は-NH<sub>2</sub>、

【0012】

【化6】

(4)

特開平11-71280



【0013】または-OHであり、mおよびnは共に0または1であるか、mが1、nが0である]で示されるカンプトテシン化合物[1]のR<sup>6</sup>とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体が、著しく強い抗腫瘍作用を有すると共に毒性が低いことが判明した。

【0014】本発明の目的は、式[1]で示されるカンプトテシン化合物とカルボキシル基を有する多糖類とをアミノ酸またはペプチドを介して結合させてなる新規なカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体としては、カンプトテシン化合物[1]とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるものをあげることができる。その具体例としては、多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのアミノ基が酸アミド結合し、そのアミノ酸またはペプチドにおけるカルボキシル基の全部または一部と化合物[1]のR<sup>6</sup>とが酸アミド結合またはエステル結合している化合物をあげることができ、より具体的には多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基が酸アミド結合し、そのアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基と化合物[1]のR<sup>6</sup>とが酸アミド結合またはエステル結合している化合物等をあげることができる。

【0016】式[1]で示される化合物における各置換基はつぎの基を含む。

【0017】(A)におけるR<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>のうち隣接する2つが互いに結合して形成されるアルキレン基(1つまたは2つのメチレン基が-O-、-S-または-NH-で置き換えられていてもよい)としては、一般式[1]において7位と9位、9位と10位、10位と11位、または11位と12位で形成され、炭素数2~6個の直鎖または分岐鎖アルキレン基(例えば、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルメチレン基、メチルエチレン基、メチルトリメチレン基)が挙げられる。

【0018】該アルキレン基のうち1つのメチレン基が、-O-、-S-または-NH-で置き換えられたアルキレン基としては、末端のメチレン基、末端以外の1つのメチレン基が-O-、-S-または-NH-で置き換えられたアルキレン基が挙げられ、具体的には、式-O-A1k'- (ここで、「A1k'」はアルキレン基を意味する。以下同様)で示されるアルキレンオキシ基(例えば、メチレンオキシ基、エチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、テトラメチレンオキシ基、メチルエ

6

チレンオキシ基);式-NH-A1k'-で示されるアルキレンアミノ基(例えば、メチレンアミノ基、エチレンアミノ基、トリメチレンアミノ基、テトラメチレンアミノ基、メチルエチレンアミノ基);式-S-A1k'-で示されるアルキレンチオ基(例えば、メチレンチオ基、エチレンチオ基、トリメチレンチオ基、テトラメチレンチオ基、メチルエチレンチオ基);式-A1k'-O-A1k'- (ここで、「A1k'」はA1k'と同一のまたは異なるアルキレン基を意味する。以下同様)で示されるアルキレンオキシアルキル基(例えば、メチレンオキシメチル基、エチレンオキシメチル基、トリメチレンオキシメチル基、メチルエチレンオキシメチル基);式-A1k'-NH-A1k'-で示されるアルキレンアミノアルキル基(例えば、メチレンアミノメチル基、エチレンアミノメチル基、トリメチレンアミノメチル基、メチルエチレンアミノメチル基);式-A1k'-S-A1k'-で示されるアルキレンチオアルキル基(例えば、メチレンチオメチル基、エチレンチオメチル基、トリメチレンチオメチル基、メチルエチレンチオメチル基)等が挙げられる。

【0019】また該アルキレン基のうち2つのメチレン基が-O-、-S-または-NH-で置き換えられたアルキレン基としては、末端のメチレン基、末端以外の2つのメチレン基が-O-、-S-または-NH-で置き換えられたアルキレン基が挙げられ、具体的には、式-O-A1k'-O-で示されるアルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基、テトラメチレンジオキシ基、メチルエチレンジオキシ基);式-NH-A1k'-N H-で示されるアルキレンジアミノ基(例えば、メチレンジアミノ基、エチレンジアミノ基、トリメチレンジアミノ基、テトラメチレンジアミノ基、メチルエチレンジアミノ基);式-S-A1k'-S-で示されるアルキレンジチオ基(例えば、メチレンジチオ基、エチレンジチオ基、トリメチレンジチオ基、テトラメチレンジチオ基、メチルエチレンジチオ基)等が挙げられる。

【0020】式-X-A1k'-R<sup>6</sup>で示される基におけるA1k'としては、炭素数1~6個の直鎖または分岐鎖アルキレン基(例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルエチレン基、メチルトリメチレン基)が挙げられ、該-X-A1k'-R<sup>6</sup>で示される基の具体例としては、アミノアルキルオキシ基(例えば、アミノエチルオキシ基、アミノプロピルオキシ基)、ビヘラジニルアルキルオキシ基(例えば、ビヘラジニルエチルオキシ基、ビヘラジニルプロピルオキシ基、ビヘラジニルブチルオキシ基、ビヘラジニルペンチルオキシ基)、ヒドロキシアルキルオキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ基、ヒドロキシプロピルオキシ基、ヒドロキシブチルオキシ基、ヒドロキシペンチルオ

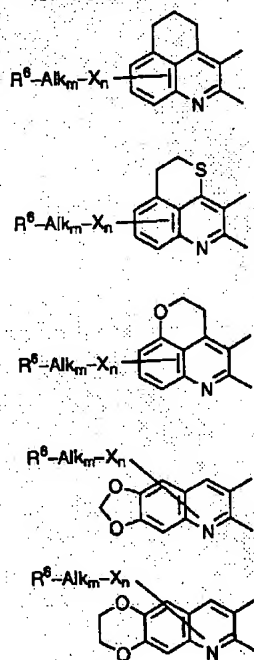
(5)

特開平11-71280

7

キシ基)、アミノアルキルアミノ基(例えば、アミノエチルアミノ基、アミノプロピルアミノ基、アミノブチルアミノ基、アミノペンチルアミノ基)、ピペラジニルアルキルアミノ基(例えば、ピペラジニルエチルアミノ基、ピペラジニルプロピルアミノ基、ピペラジニルブチルアミノ基、ピペラジニルペンチルアミノ基)、ヒドロキシアルキルアミノ基(例えば、ヒドロキシエチルアミノ基、ヒドロキシプロピルアミノ基、ヒドロキシブチルアミノ基、ヒドロキシペンチルアミノ基)、アミノアルキル基(例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、アミノペンチル基)、ピペラジニルアルキル基(例えば、ピペラジニルメチル基、ピペラジニルエチル基、ピペラジニルプロピル基、ピペラジニルブチル基、ピペラジニルペンチル基)、ヒドロキシアルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基)、アミノ基、ピペラジノ基、およびヒドロキシ基等が挙げられる。

【0021】また、(B)における $R^1 \sim R^5$ のうち隣接する2つが互いに結合して形成されるアルキレン基(1つまたは2つのメチレン基が $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ で置き換えられていてもよい)であって、そのアルキレン基のいずれかの炭素原子に $-X$ 、 $-Alk$ 、 $-R^6$ が置換している基としては、一般式【1】において、7\*



【0025】【式中、 $X$ 、 $Alk$ 、 $R^6$ 、 $m$ および $n$ は前記に同じ】

また、(B)における環A・環B部分の部分構造の具体例としては、次のものが挙げられる。

8

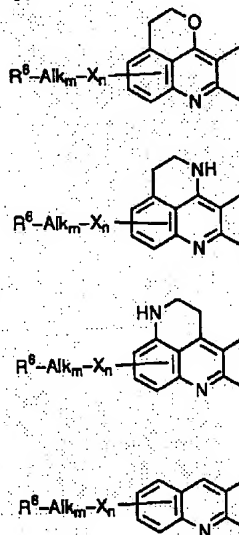
\*位と9位、9位と10位、10位と11位または11位と12位間で形成され、炭素数2~6個の直鎖または分岐鎖アルキレン基(例えば、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルエチレン基、メチルトリメチレン基)が挙げられ、そのアルキレン基のうち1つのメチレン基が $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ で置き換えられたアルキレン基および2つのメチレン基が $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ で置き換えられたアルキレン基の具体例としては、いずれも前記と同じものが挙げられる。また、これらのうちの1つの炭素原子に置換している $-X$ 、 $-Alk$ 、 $-R^6$ も上記と同じものが例示される。

【0022】また、上記 $R^1 \sim R^5$ のうち隣接してアルキレン基を形成する以外の残りの基におけるアルキル基としては、炭素数1~6個の直鎖または分岐鎖アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基)が挙げられ、またハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0023】さらに、具体的なカンプトテシン化合物【1】として、(A)における環A・環B部分の部分構造の具体例としては、次のものが挙げられる。

【0024】

【化7】



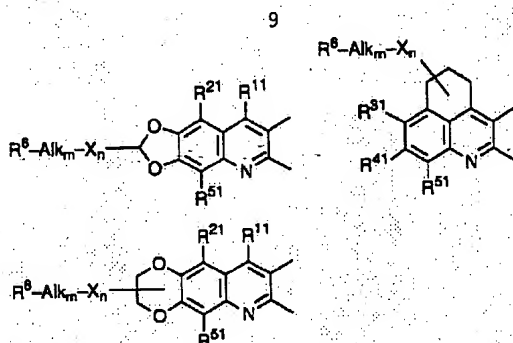
【0026】

【化8】

(6)

特開平11-71280

10



【0027】【式中、 $R^{11}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11}$ および $R^{11}$ はアルキル基、ハロゲン原子、または水素原子を意味し、 $X$ 、 $Alk$ 、 $R^6$ 、 $m$ および $n$ は前記に同じ】  
 $R^1 \sim R^1$ の好ましい組み合わせとして、

- (1)  $R^1$ 及び $R^1$ が結合してトリメチレン基、 $R^1$ が3-アミノプロピルオキシ基、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子
- (2)  $R^1$ がピペラジノメチル基、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ 及び $R^1$ が結合してエチレンジオキシ基
- (3)  $R^1$ がアミノメチル基、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ 及び $R^1$ が結合してエチレンジオキシ基
- (4)  $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ が3-アミノプロピルオキシ基
- (5)  $R^1$ 及び $R^1$ が結合してアミノ置換トリメチレン基、 $R^1$ がメチル基、 $R^1$ がフッ素原子、 $R^1$ が水素原子
- (6)  $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ がアミノ基

であるものを挙げることができるが、とりわけ、

- (1)  $R^1$ 及び $R^1$ が結合してトリメチレン基、 $R^1$ が3-アミノプロピルオキシ基、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子
- (2)  $R^1$ がピペラジノメチル基、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ 及び $R^1$ が結合してエチレンジオキシ基
- (3)  $R^1$ 及び $R^1$ が結合してアミノ置換トリメチレン基、 $R^1$ がメチル基、 $R^1$ がフッ素原子、 $R^1$ が水素原子
- (4)  $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ 及び $R^1$ が水素原子、 $R^1$ がアミノ基

であるものが好ましい。

【0028】本発明における、カンプトテシン化合物

【1】とアミノ酸またはペプチドを介して結合される

「カルボキシ基を有する多糖類」とは、前記WO 9\*40

$$\text{置換度} = \frac{\text{分子中のカルボキシアルキル基の数}}{\text{分子中の糖残基の総数}}$$

【0034】と表すことができる。なお、以下この置換度を、カルボキシアルキル基がカルボキシメチル基である場合には「カルボキシメチル(CM)化度」という。

【0035】多糖類がプルラン、デキストランまたはマンノグルカンの場合、全ての水酸基が置換された場合には置換度は3であり、0.3以上0.8以下が好ましい。

\*4/19376号に開示されている物質と同じものを含み、本来的にその構造中にカルボキシ基を有する多糖類(例えば、ヒアルロン酸、ヘクチン酸、アルギン酸、コンドロイチン、ヘパリンなど)と、本来的にカルボキシ基を有さない多糖類(例えば、プルラン、デキストラン、マンナン、キチン、マンノグルカン、キトサンなど)にカルボキシ基を導入したものを含む。このうち、多糖類としてはデキストランが特に好ましく、その平均分子量は20,000~400,000、とりわけ50,000~150,000[ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法、新生化学実験講座第20巻第7頁]の範囲であるのが好ましい。本来的にカルボキシ基を有さない多糖類にカルボキシ基を導入したものとは、そのカルボキシ基を有さない多糖類の、一部もしくは全部の水酸基の水素原子がカルボキシ-C<sub>1</sub>-アルキル基で置換されているものを意味する。

【0029】また、本発明における「カルボキシ基を有する多糖類」には、本来的にカルボキシ基を有さない多糖類をいったん還元剤で処理後、一部または全部の水酸基の水素原子をカルボキシ-C<sub>1</sub>-アルキル基で置換したものも含まれる。

【0030】上記多糖類の水酸基の水素原子と置換されるカルボキシ-C<sub>1</sub>-アルキル基のアルキル部分は直鎖または分岐鎖のいずれであってもよい。カルボキシ-C<sub>1</sub>-アルキル基の好ましい例としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、1-メチル-3-カルボキシプロピル基、2-メチル-3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基などが挙げられ、特にカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基が好ましい。

【0031】本発明においては、カルボキシ基を有する多糖類がカルボキシメチル化されたデキストランまたはプルランであるものが好ましい。

【0032】なお、上記のカルボキシアルキル基を導入する場合、その導入の程度は、糖残基一つあたりのカルボキシアルキル基の数として定義される「置換度」によって表すことができる。すなわち、

【0033】

【数1】

【0036】多糖類がキチンである場合、全ての水酸基が置換された場合には置換度は2であり、0.3以上0.8以下が好ましい。

【0037】なお、多糖類が元来カルボキシ基を有するものである場合を除き、多糖類分子中に少なくとも1つのカルボキシアルキル基が存在していることが必要である。従って、この意味で置換度が0である化合物は本

(7)

特開平11-71280

11

発明の多糖類から除かれる。

【0038】これらのカルボキシル基を有する多糖類は、WO 94/19376号に記載の方法によって製造される。

【0039】カンプトテシン化合物【1】とカルボキシル基を有する多糖類との結合に際して介在させるべきアミノ酸としては、天然アミノ酸および合成アミノ酸（D-アミノ酸、L-アミノ酸、これらの混合物を含む）のいずれも含み、また中性アミノ酸、塩基性アミノ酸および酸性アミノ酸のいずれであってもよい。さらにα-アミノ酸に限らず、β-アミノ酸、γ-アミノ酸、ε-アミノ酸等も含まれる。具体例としては、グリシン、α-アラニン、β-アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、オキシプロリン、γ-アミノ酪酸、ε-アミノカプロン酸等が挙げられる。

【0040】またペプチドとしては、上記アミノ酸から導かれるペプチドのほか、鎖中の一部にアミノ酸以外の化合物を含む場合も包含する。例えば、コハク酸のようなジカルボン酸、エチレンジアミンの様なジアミンあるいはエチレングリコールの様なジオールがペプチド鎖の中にまたは末端に存在していてもよい。また、ペプチド鎖の結合方向は、多糖類のカルボキシル基にN末端から酸アミド結合によって結合しているのが通常であるが、ペプチド鎖中塩基性アミノ酸（例えば、リシン）が存在する場合にはそのε-アミノ基を多糖類のカルボキシル基と結合させ、α-アミノ基をペプチド鎖のC末端カルボキシル基と結合させることによってペプチド鎖の結合方向を逆転させてもよい。

【0041】このようなペプチドは2以上のアミノ酸がペプチド結合したもので、すなわちペプチド鎖2以上のものであって、好ましくは、ペプチド鎖2～5のものである。その具体的なペプチド鎖の例としては、例えば、グリシル-グリシル-LまたはD-フェニルアラニル-グリシン、グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、LまたはD-フェニルアラニル-グリシン、LまたはD-チロシル-グリシンまたはLまたはD-ロイシル-グリシンおよび鎖中にこの配列を含むペプチド鎖が挙げられる（ここで、これらペプチドおよびこれら配列を含むペプチド鎖のN末端側が多糖類のカルボキシル基と結合する）。

【0042】これらペプチドのうち、グリシル-グリシル-LまたはD-フェニルアラニル-グリシン、グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、LまたはD-フェ

12

ニルアラニル-グリシン、LまたはD-ロイシル-グリシンであるものがより好ましく、グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシン、グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、LまたはD-フェニルアラニル-グリシンがとりわけ好ましい。

【0043】薬効上好ましいカンプトテシン誘導体としては、化合物【1】のうち、(1) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合してトリメチレン基、R<sup>3</sup>が3-アミノプロピルオキシ基、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が水素原子、(2) R<sup>1</sup>がアミノメチル基、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が水素原子、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が結合してエチレンジオキシ基、(3) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合してアミノ置換トリメチレン基、R<sup>3</sup>がメチル基、R<sup>4</sup>がフッ素原子、R<sup>5</sup>が水素原子、または(4) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が水素原子、R<sup>5</sup>がアミノ基である化合物とカルボキシメチル化されたデキストランまたはプルランとがグリシル-グリシル-LまたはD-フェニルアラニル-グリシン、グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシン、グリシル-グリシル-グリシル-グリシル-グリシンまたはLまたはD-フェニルアラニル-グリシンを介して結合してなる化合物をあげることができる。

【0044】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、所望により、その薬理的に許容される塩に導くことができる。そのような塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、アルギニン塩、リシン塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

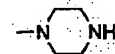
【0045】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩、付加塩、溶媒和物あるいは水和物などをいずれも含む。

【0046】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、非経口的（例えば、静脈注射）に投与するのが好ましく、通常、液剤（例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン）として用いられる。

【0047】本発明の医薬組成物の剤形は、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液を用いて注射剤や点滴注射剤とするのが好ましい。

【0048】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態等によっても異なるが、通常、1回あたり、カンプトテシン化合物【1】[R<sup>5</sup>が式：-NH<sub>2</sub>である場合には塩酸塩、式：

【0049】  
【化9】



【0050】である場合には塩酸塩または二塩酸塩】に

(8)

特開平11-71280

13

換算して、0.02～50mg/kg、とりわけ0.1～10mg/kgとなるような範囲で投与するのが好ましい。

【0051】本発明の医薬組成物は、とりわけ抗腫瘍薬として好適に用いることができる。すなわち、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた抗腫瘍活性を有する。例えば、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、ヒト乳癌MX-1細胞を皮下移植したヌードマウスにおいて優れた抗腫瘍作用を奏する。

【0052】このため、本発明の医薬組成物は、固形腫瘍（例えば、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌（大腸癌、胃癌、すい臓等）、肝癌、腎癌、前立腺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫等）、液性腫瘍（例えば、白血病等）の治療薬に適用することができる。

【0053】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体を製造するには、通常、式【1】で示される化合物にアミノ酸またはペプチドを結合させ、ついでこれにカルボキシル基を有する多糖類を反応させて結合させる方法が採用される。

【0054】化合物【1】とアミノ酸またはペプチドとの反応により、式【1】中R<sup>6</sup>が式：-NH<sub>2</sub>またはピペラジノ基のときはアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基との間で酸アミド結合され、またR<sup>6</sup>が-OHのときはエステル結合される。この際、該酸アミド結合またはエステル結合にあずからないアミノ酸またはペプチド中の他の官能基、例えばN末端アミノ基または他のカルボキシル基等は常法により保護しておくのが好ましい。そのような保護基は一般にアミノ酸の保護に用いられているものであればとくに制限されないが、例えばアミノ基の保護基としてはt-ブトキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基などが、またカルボキシル基の保護基としては低級アルキル基（例えばt-ブチル基）、ベンジル基などを挙げることができる。

【0055】上記酸アミド結合およびエステル結合の形成は、常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等）の存在

14

下で行うことができる。

【0056】上記のようにして得られるアミノ酸またはペプチドが結合したカンプトテシン化合物を、アミノ基またはカルボキシル基が保護されている場合は、必要に応じて、その保護基を常法により除去したのち、カルボキシル基を有する多糖類を反応させることによりカンプトテシン誘導体が製造される。この反応により、多糖類のカルボキシル基の一部または全部と、上記カンプトテシン化合物【1】に結合したアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基とが酸アミド結合する。

【0057】カンプトテシン化合物【1】にアミノ酸またはペプチドが結合したものとカルボキシル基を有する多糖類との反応は、常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒（例えば、水、エタノール、ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合液）中、縮合剤（例えば、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノン等）の存在下で行うことができる。

【0058】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体において、多糖類と薬効成分たるカンプトテシン化合物【1】との結合割合は多糖類の種類によって適宜選択されるが、一般的にカンプトテシン化合物【1】の含有率は以下の割合とするのが好ましい。

【0059】多糖類がプルラン、デキストラン、キチン、マンノグルカンおよびN-アセチル-β-D-グルコサミンの場合には0.1～20重量%が好ましく、2～10重量%が特に好ましい。

【0060】本発明において、有効成分であるカンプトテシン誘導体の平均分子量（GPC法で測定）は、多糖類がデキストランである場合は、例えば、30,000～500,000、好ましくは60,000～200,000である。

【0061】本発明の有効成分であるカンプトテシン化合物【1】は、公知化合物を含み（例えば、特開平1-279891号、特開平5-222048号、特開平6-87746号、特開平6-228141号、特表平4-503505号、特表平5-502017号等に記載）、公知の方法で製造され、例えば、下記反応式1で示す方法で製造される。

【0062】

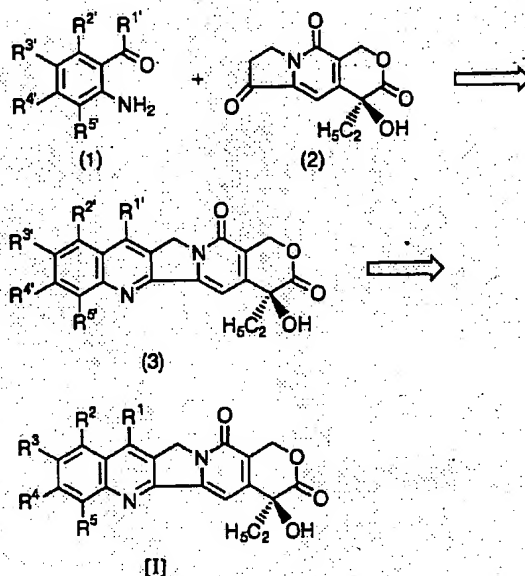
【化10】

(9)

特開平11-71280

15  
反応式1

16



【0063】【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記に同じ、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ はそれらのいずれかに含まれる置換基- $X_n$ -Alk- $R^6$ 中のアミノ基、ピペラジノ基またはヒドロキシ基が保護されている以外は、それぞれ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ と同じである】

すなわち、アミノカルボニル化合物(1)を公知物質のピラノインドリジン(2)(EP-0220601-Aを参照)とフリードランダー縮合反応として知られている方法(オルガニック・リアクションズ(Organic Reactions)28, pp37~202, John Wiley & Sons, Inc. New York (1982)を参照)によって縮合させ、ついで保護基を除去することによりカンプトテシン化合物[I]を得る。

【0064】なお、上記の製法において、 $R^1 \sim R^5$ のいずれかに含まれる式:- $X_n$ -Alk- $R^6$ 基は、 $m$ が1、 $n$ が1の場合には、該フリードランダー縮合反応

後に導入することもできる。すなわち、出発化合物

(1)の代わりに、該化合物(1)において対応する基が水酸基(HO-)またはアミノ基(H<sub>2</sub>N-)である化合物を用い、それを化合物(2)とフリードランダー縮合反応に付し、ついで得られた縮合生成物に、式: $R^{6'}-Alk-OH$ ( $R^{6'}$ は保護されたアミノ基、ピペラジノ基またはヒドロキシ基、Alkおよび $m$ は前記に同じ)で示される保護されたアミノアルコールまたはヒドロキシアルカノールまたはそれらの反応性誘導体(例えば、保護されたアミノアルキルハライド、保護されたヒドロキシアルキルハライド)を作用させ、ついで保護基を除去することにより所望の化合物[I]を得る。

【0065】上記の方法において用いられる出発化合物(1)は、例えば、下記反応式2に示される方法で製造される。

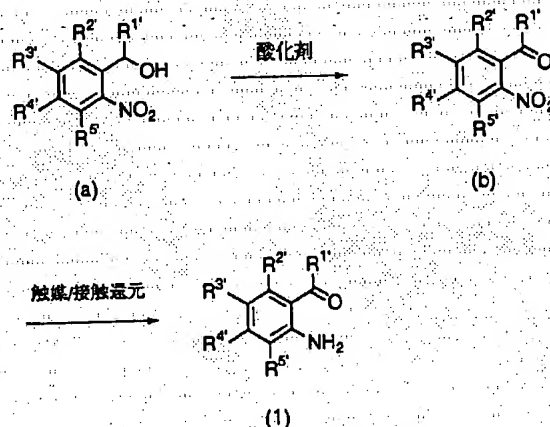
【0066】

【化11】

(10)

特開平11-71280

18

17  
反応式 2

【0067】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記に同じ〕

すなわち、ヒドロキシ化合物(a)を酸化剤、例えば、ビリジニウムジクロメートで処理して、ケトン化合物(b)とし、ついでこれを適当な触媒、例えば、パラジウム-炭素(Pd-C)の存在下に接触還元することにより、化合物(1)を得る。

【0068】また、上記ヒドロキシ化合物(a)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のいずれかに含まれる-X、-Alk、-R<sup>6</sup>はmが1、nが1の場合には、対応する基が水酸基(HO-)またはアミノ基(H<sub>2</sub>N-)である化合物と一般式：

【0069】

【化12】



【0070】〔式中、Alkおよび $R^6$ は前記に同じ〕で示される化合物またはその反応性誘導体(例えば、置換アルキルハライド)と反応させることにより、製造することができる。

【0071】

【実験例】

\* 実験例1〔ヒト乳癌MX-1細胞に対する作用〕

継代MX-1担癌ヌードマウスから腫瘍を摘出後細切し、約3mm角の腫瘍組織片を作製し、8週齢雄性ヌードマウスの腹側部皮下に移植する。腫瘍の長径及び短径を計測し、下式(1)に従って求めた推定腫瘍体積が100-300mm<sup>3</sup>の範囲に増殖した時点(移植後11日目)で一群5匹とし、治療開始する。投与検体は、対応するカンプトテシン化合物[1]〔 $R^6$ が式：-NH<sub>2</sub>である場合には、塩酸塩〕に換算して、生理食塩水に溶解し、単回で静脈内投与する。検体投与後31日まで経日的に腫瘍の長径及び短径を測定し、下式(1)に従い、マウス1匹毎に推定腫瘍体積を計算する。マウス1匹毎に各計測日の相対腫瘍体積比(投与開始日の腫瘍体積に対する各計測日の腫瘍体積比)を計算し、経日的に各群の平均相対腫瘍体積比を求め、実験期間中の腫瘍の増殖抑制率を下式(2)に従い、算出する。各投与検体の最大増殖抑制率%(実験期間中に算出した該増殖抑制率のうち各投与検体において最大となったもの)は、下記第1表記載の通りである。

【0072】

\* 【数2】

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{腫瘍の長径} \times (\text{腫瘍の短径})^2}{2} \quad (1)$$

【0073】

\* ※ 【数3】

$$\text{増殖抑制率}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{投与群の平均相対腫瘍体積比}}{\text{無処置群の平均相対腫瘍体積比}} \right) \times 100 \quad (2)$$

【0074】

【表1】

(11)

特開平 1.1-71280

19

20

表 1

製造例番号	投与量 (mg/kg)	最大増殖抑制率 (%)
1	7.5	90.5
3	7.5	100*
3	2.0	99.7*
6	7.5	98.6*
7	2.0	99.8*

\*: 投与開始後62日目 (最終測定日の2倍の日数)  
において、完治例のあるもの

\* [0075]

【製造例】

製造例 1

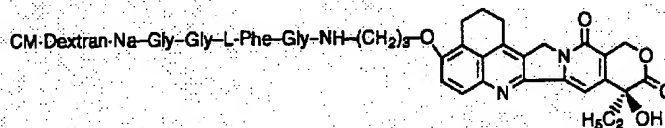
下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

[0076]

【化13】

10

\*



【0077】 [以下、「CM-Dextran-Na」  
はカルボキシメチルデキストラン・ナトリウム塩を表  
す。]

(1) 3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロパノ  
ールの合成

3-アミノプロパノール 6.0 g を塩化メチレン 50 ml  
に溶解し、氷冷撹拌下にて、ジ-*t*-ブチルジカルボ  
ネート 18.3 g を滴下する。室温下 12 時間撹拌後、  
反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィーにより分離精製して、無色油状の標記化合物 13.  
98 g を得る。

【0078】 収率: 99.9%

IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 3380, 1790

Mass:  $m/z$  = 176 ( $[M+H]^+$ )

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.45  
(9H, s), 1.62-1.72 (2H, m), 3.  
0 (1H, brs), 3.29 (2H, dd,  $J$  = 12  
Hz および 6 Hz), 3.66 (2H, dd,  $J$  = 12  
Hz および 6 Hz), 4.80 (1H, brs)

(2) 3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル  
トシレート の合成

3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロパノール 1  
0.0 g を塩化メチレン 100 ml に溶解し、氷冷撹拌  
下にてトリエチルアミン 8.66 g およびトシルクロ  
ド 16.3 g を加え、反応混合物を室温下一晩撹拌す  
る。反応混合物を濃縮し、残渣を水-酢酸エチルに溶解  
後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ  
ウム上で乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーにより分離精製して、淡黄色油状の標

記化合物 15.37 g を得る。

【0079】 収率: 82%

IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 3400, 3340,  
1700

Mass:  $m/z$  = 352 ( $[M+Na]^+$ )

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.42  
(9H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.  
45 (3H, s), 3.11-3.22 (2H, m),  
4.09 (2H, t,  $J$  = 6 Hz), 4.5-4.65  
(1H, m), 7.36 (2H, d,  $J$  = 8 Hz),  
7.77-7.83 (2H, m)

(3) 5-[3'-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)  
プロピルオキシ]-1-ヒドロキシ-8-ニトロ-1,  
2,3,4-テトラヒドロナフタレンの合成

1,5-ジヒドロキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-  
テトラヒドロナフタレン 2.0 g (J. Med. Che  
m., 1973, 16 (3), 254) を乾燥ジメチル  
ホルムアミド 80 ml に溶解し、炭酸カリウム 2 当量、  
ヨウ化ナトリウム 1.4 当量および 3-(*t*-ブトキシ  
カルボニルアミノ) プロピル トシレート 1.4 当量を  
加える。反応混合物を 50 °C にて 24 時間撹拌後、酢酸  
エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上  
で乾燥する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ーで分離精製して、淡黄色無定型粉末状の標記化合物  
3.05 g を得る。

【0080】 収率: 87%

IR (Meit):  $\nu_{\text{max}}$  = 3360, 1695

Mass:  $m/z$  = 384 ( $[M+NH_4]^+$ )

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.36

(12)

特開平11-71280

21

(9H, s), 1.57-1.90 (6H, m), 2.52-2.71 (2H, m), 3.11 (2H, q, J=6Hz), 4.07 (2H, t, J=6Hz), 5.12-5.17 (2H, m), 6.89 (1H, t, J=5.5Hz), 6.96 (1H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, d, J=9Hz)

(4) 5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンの合成

5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-1-ヒドロキシ-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン 2.46gを乾燥塩化メチレン110mlに溶解し、モレキュラーシーブス3A (molecular sieves 3A) 6.73gおよびビリジニウムジクロクロメート1.5当量を加え、加熱還流する。反応終了後、反応混合物にエーテルを加えて希釈し、不溶物をセライトで濾過して除き、濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して無色粉末状の標記化合物1.87gを得る。

【0081】融点: 76~77°C

収率: 76%

IR (MeI t):  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$  = 3550, 1700

Mass: m/z = 382 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.44 (9H, s), 2.02-2.20 (4H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6Hz), 3.36 (2H, q, J=6.5Hz), 4.12 (2H, t, J=6Hz), 4.78 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=9Hz), 7.39 (1H, d, J=9Hz)

(5) 8-アミノ-5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンの合成

5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン 3.55gをエタノール160mlに溶解し、10% Pd-C 420mgを加え、水素雰囲気下、1.5時間攪拌する。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して黄色油状の粗生成物3.56gを得る。

【0082】該粗生成物を精製して黄色粉末状の標記化合物2.70gを得る。

【0083】融点: 112~115°C

収率: 83%

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$  = 3440, 3340, 1700, 1650

Mass: m/z = 335 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.45 50

22

(9H, s), 1.92-2.67 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=6Hz), 2.87 (2H, t, J=6Hz), 3.35 (2H, q, J=6.5Hz), 3.94 (2H, t, J=6Hz), 4.85 (1H, brs), 6.10 (2H, brs), 6.48 (1H, d, J=9Hz), 6.94 (1H, d, J=9Hz)

(6) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-7, 9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシンの合成

8-アミノ-5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン 2.03gをエタノール85mlに溶解し、(4S)-7, 8-ジヒドロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3, 4-f]インドリジン-3, 6, 10(4H)-トリオン 800mgおよびp-トルエンスルホン酸 58mgを加え、17時間加熱還流する。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の標記化合物 850mgを得る。

【0084】融点: 225~227°C (分解)

収率: 50%

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$  = 3440, 332

5, 1750, 1740, 1655, 1620

Mass: m/z = 562 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (9H, s), 1.82-2.18 (6H, m), 3.06-3.13 (4H, m), 3.41 (2H, q, J=6Hz), 3.79 (1H, s), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 4.9 (1H, br), 5.16 (2H, s), 5.30 (1H, d, J=16Hz), 5.75 (1H, d, J=16Hz), 7.51 (1H, d, J=9Hz), 7.61 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9Hz)

(7) 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7, 9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-7, 9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン 836mgをジオキサン 30mlに懸濁し、氷冷下攪拌しながら18%塩酸-ジオキサン 15mlを滴下する。反応混合物を室温下攪拌し、反応終了後、イソプロピルエーテルを加え、攪拌する。析出する粉末を濾取し、エーテル洗浄後、減圧乾燥し得られた黄色粉末を水に溶解し、凍結乾燥して黄色粉末状の標記化合物 620mgを得る。

【0085】融点: 194°C以上 (分解)

収率: 84%

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$  = 1740, 1655

(13)

特開平11-71280

23

Mass:  $m/z = 462$  ( $[M-C1]^+$ )  
 NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.81-1.94 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 3.01-3.14 (6H, m), 4.28 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 5.23 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 7.95-8.08 (3H, brs), 8.03 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz) (8) 10-[3'-(*t*-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリルアミノ)プロピルオキシ]-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシンの合成

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン塩酸塩158mgとジイソプロピルエチルアミン49mgを攪拌下、ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、これに*t*-ブトキシカルボニル-グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシン278mgおよびN-ヒドロキシスクシンイミド143mgを乾燥ジメチルホルムアミド8mlに溶解した溶液を加えて、さらに氷冷下攪拌しながら1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩183mgを加え、16時間室温下攪拌する。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して、淡黄色粉末状の標記化合物285mgを得る。

【0086】収率: 定量的収率

IR (Nujol):  $\nu_{max} = 3290, 1660$   
 Mass:  $m/z = 880$  ( $[M+H]^+$ )  
 NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS} = 1.02$  (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.43 (9H, s), 1.85-1.94 (2H, m), 2.02-2.10 (4H, m), 2.97-3.05 (5H, m), 3.23 (1H, dd,  $J = 14$  Hzおよび5 Hz), 3.49 (2H, q,  $J = 6.5$  Hz), 3.60-3.80 (6H, m), 4.20 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 4.50-4.56 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.29 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 5.71 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 5.85 (1H, brt), 7.08 (1H, m), 7.18-7.27 (5H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz)

(9) 10-[3'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリルアミノ)プロピルオキシ]-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-[3'-(*t*-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリルアミノ)プロピル

24

オキシ]-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン273mgをジオキサン10mlに溶解し、氷冷下攪拌しながら18%塩酸-ジオキサン15mlを滴下する。反応混合物を室温下攪拌し、反応終了後イソプロピルエーテルを加え、攪拌、析出する粉末を濾取する。得られた粉末をエーテル洗浄後、減圧乾燥し、得られた黄色粉末を水に溶解後、凍結乾燥して黄色粉末状の標記化合物210mgを得る。

【0087】融点: 174°C以上(分解)

収率: 83%

IR (Nujol):  $\nu_{max} = 3190, 1745, 1650$

Mass:  $m/z = 780$  ( $[M-C1]^+$ )

NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.89$  (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1.26-1.32 (2H, m), 1.86-2.04 (6H, m), 2.79 (1H, dd,  $J = 14$  Hzおよび10 Hz), 2.98-3.05 (5H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.54-3.88 (6H, m), 4.20 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4.45-4.54 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.11-7.27 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.71 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 7.97 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.19 (3H, br), 8.35 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8.65 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz)

以上の合成により得た、アミノ基を有するカンプトテシン化合物をカルボキシメチルデキストラン(以下、CM-デキストラン)などカルボキシル基を持つ多糖類と縮合することによりカンプトテシン誘導体へ導くことができる。縮合反応は水溶性カルボジイミド(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン)等の縮合剤の存在下にて水または水-有機溶媒混合溶媒中にて行うことができる。

【0088】(10) カンプトテシン誘導体の調製

CM-デキストラン・ナトリウム塩500mg (CM化度=0.5)を水20mlに溶解し、10°C以下にて攪拌しながら10-[3'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリルアミノ)プロピルオキシ]-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン塩酸塩50mgを加える。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1.5gを加え、その間反応液のpHを0.1N塩酸を用いて6.5~7.0に保つ。10°C以下にて攪拌しながら2時間反応後、0.1N水酸化ナトリウムを用いてpHを9に調整する。反応混合物をイオン交換カラムクロマトグラフィー(BioRad AGMP-50, 30ml, Na

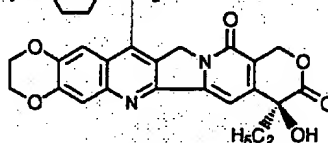
(14)

特開平11-71280

25

26

型)で精製し、目的物を含む分画30mlに3M食塩水1.2mlを加え、エタノール150ml中に注ぐ。沈殿を遠心分離し、水20mlを加え濾過する。濾液に3M食塩水0.4mlを加え、エタノール80mlに攪拌下加えて、沈殿生成させる。沈殿を遠心分離して集め、溶媒洗浄後、減圧乾燥して前記化13で示されるカンプトテシン誘導体415mgを得る。380nmにおける吸収により求めた薬物(1-(7)で得られる化合物; 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7,9-トリメチレン-(20S)-カンプトテシン塩酸塩)含量は\*10

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>

【0091】(1)-(4'-(t-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシル)ビペラジノ)メチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシンの合成

製造例1-(8)と同様にして7-ビペラジノメチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシン塩酸塩450mgとt-ブトキシカルボニル-グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシン2当量より黄色粉末状の標記化合物518mgを得る。

【0092】収率:74%

IR (Nujol):  $\nu_{max}^{cm^{-1}}$  = 3280, 1750, 1655

Mass: m/z = 923 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.89 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.37 (9H, s), 1.85-2.1 (2H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.75 (1H, dd, J = 14Hzおよび10Hz), 3.05 (1H, dd, J = 14Hzおよび4.5Hz), 3.3-3.6 (6H, m), 3.58 (1H, dd, J = 21Hzおよび5.5Hz), 3.74 (1H, dd, J = 17Hzおよび5.5Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 4.44 (4H, s), 4.58 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.97 (1H, t, J = 6Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.8-7.9 (1H, br), 8.05-8.2 (2H, m)

(2) 7-(4'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシル)ビペラジノ)メチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1-(9)と同様にして、7-(4'-(t-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラ

\*4.4%である。ゲル浸透カラムクロマトグラフィー(GPC)による分析の結果、求められる平均分子量は160,000、多分散度Mw/Mnは1.57である(GPC分析条件: G4000SWXL(東ソー社製)、0.2Mリン酸緩衝液(pH7.0))。

【0089】製造例2

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0090】

【化14】

ニルグリシル)ビペラジノ)メチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシン478mgより黄色粉末状の標記化合物409mgを得る。

20 【0093】融点: 237-239°C (分解)

IR (Nujol):  $\nu_{max}^{cm^{-1}}$  = 3250, 1745, 1655

Mass: m/z = 823 ([M-C1]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.88 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.99 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14Hzおよび10Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14Hzおよび4Hz), 3.1-4.3 (16H, m), 4.47 (4H, s), 4.55-4.70 (1H, m), 5.44 (2H, s), 5.67 (2H, s), 7.15-7.32 (6H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.05-8.20 (3H, br), 8.29 (1H, br), 8.39 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.57 (1H, t, J = 5.5Hz)

(3) カンプトテシン誘導体の調製

製造例1-(10)と同様にして、CM-デキストラン・ナトリウム塩(CM化度=0.5)1.2gと7-(4'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシル)ビペラジノ)メチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシン塩酸塩168mgより淡黄色粉末状の前記化14で示されるカンプトテシン誘導体798mgを得る。380nmにおける吸収により求めた薬物(7-ビペラジノメチル-10,11-エチレンジオキシー-(20S)-カンプトテシン塩酸塩)含量は1.1%である。ゲル浸透カラムクロマトグラフィー(GPC)により分析の結果、求められる平均分子量は169,000、多分散度Mw/Mnは1.32である(GPC分析条件: G4000SWXL(東ソー社製)、0.2Mリン酸緩衝液(pH7.0))。

50 【0094】製造例3

(15)

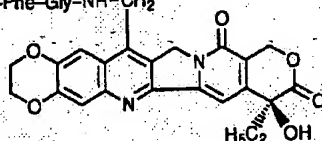
特開平11-71280

28

27

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成  
【0095】

\*【化15】

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-CH<sub>2</sub>

【0096】(1) 7-N-(*t*-ブトキシカルボニル  
グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシル) ア  
ミノメチル-10, 11-エチレンジオキシー (20  
S)-カンプトテシンの合成

製造例1-(8)と同様にして7-アミノメチル-1  
0, 11-エチレンジオキシー (20S)-カンプトテ  
シン塩酸塩222mgと*t*-ブトキシカルボニルグリ  
シルグリシル-L-フェニルアラニルグリシン2当量より  
黄色粉末状の標記化合物232mgを得る。

【0097】収率: 58%

IR (Nujol):  $\nu_{max}^{cm^{-1}}$  = 3285, 175  
0, 1650

Mass:  $m/z$  = 854 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.  
88 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.35 (9H,  
s), 1.78-1.94 (2H, m), 2.74 (1  
H, dd, J = 14Hzおよび10Hz), 2.99  
(1H, dd, J = 14Hzおよび4.5Hz), 3.  
4-3.8 (4H, m), 4.34-4.50 (1H,  
m), 4.42 (4H, s), 4.66-4.82 (2  
H, m), 5.42 (4H, brs), 6.50 (1  
H, s), 6.98 (1H, t, J = 6Hz), 7.1  
2-7.28 (5H, m), 7.26 (1H, s),  
7.56 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.9  
1 (1H, br), 8.14 (1H, d, J = 7.5Hz),  
8.32 (2H, t, J = 7.5Hz), 8.5  
8 (1H, m)

(2) 7-N-(グリシルグリシル-L-フェニルアラ  
ニルグリシル) アミノメチル-10, 11-エチレンジ  
オキシー (20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1-(9)と同様にして、7-N-(*t*-ブトキ  
シカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニル  
グリシル) アミノメチル-10, 11-エチレンジオキ  
シー (20S)-カンプトテシン203mgより黄色粉  
末状の標記化合物164mgを得る。

【0098】融点: &gt;211°C (分解)

IR (Nujol):  $\nu_{max}^{cm^{-1}}$  = 3220, 174  
5, 1655

Mass:  $m/z$  = 754 ([M-Cl]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.  
88 (3H, t, J = 7Hz), 1.80-1.93  
(2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14Hzお

よび10Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14Hz  
および4Hz), 3.6-4.55 (7H, m), 4.  
42 (4H, s), 4.65-4.85 (2H, m),  
5.42 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.1  
3-7.26 (5H, m), 7.27 (1H, s),  
7.57 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.0  
3-8.16 (3H, br), 8.34-8.40 (2  
H, m), 8.54 (1H, br), 8.73 (2H,  
br)

(3) カンプトテシン誘導体の調製

CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度 = 0,  
5) 772mgを水50mlに溶解し、ジメチルホルム  
アミド25mlを加える。氷冷下攪拌し、7-(N-  
(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシル)  
アミノメチル)-10, 11-エチレンジオキシー (2  
0S)-カンプトテシン塩酸塩106mgおよび2-エ  
トキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキ  
ノン1.57gを加える。一夜反応後、反応混合物をエ  
タノール450mlに加えて沈殿生成し、製造例1-  
(10)と同様に処理して、淡黄色粉末状の前記15  
で示されるカンプトテシン誘導体545mgを得る。3  
75nmにおける吸収により求めた薬物 (7-アミノメ  
チル-10, 11-エチレンジオキシー (20S)-カ  
ンプトテシン塩酸塩) 含量は5.5%である。ゲル浸透  
カラムクロマトグラフィー (GPC) により分析の結  
果、求められる平均分子量は165,000、多分散度  
Mw/Mnは1.40である (GPC分析条件: G40  
00SWXL (東ソー社製), 0.2Mリン酸緩衝液  
(pH7.0))。

【0099】製造例4

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-(20S)-  
カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 5-[3'-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)  
プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド ジメ  
チルアセタールの合成

5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド ジメチ  
ルアセタール3.0gを乾燥ジメチルホルムアミド50  
mlに溶解し、ヨウ化ナトリウム3.15gおよび炭酸  
カリウム1.93g並びに3-(*t*-ブトキシカルボニ  
ルアミノ)プロピル トシレート6.95gを加える。  
50°Cにて3時間攪拌後、室温に戻して酢酸エチルを加  
える。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上

(16)

特開平11-71280

29

で乾燥する。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して、淡黄色油状の標記化合物5.22gを定量的に得る。

[0100] IR (Neat) :  $\nu_{\text{max}}$  = 3360, 1710

Mass :  $m/z$  = 393 ([M+Na]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.44 (9H, s), 2.02 (2H, quint., J = 6 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 13 Hz および 6 Hz), 3.44 (6H, s), 4.11 (2H, t, J = 6 Hz), 4.7 (1H, brs), 6.01 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 9 Hz および 3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz)

(2) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシンの合成

5-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド ジメチルアセタール1270mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素120mgを加えて、水素雰囲気下で1.5時間攪拌する。反応混合物から触媒を濾過して除き、濾液に(4S)-7,8-ジヒドロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3,4-f]インドリジン-3,6,10(4H)-トリオン300mgおよびp-トルエンスルホン酸22mgを加えて一夜室温にて攪拌する。反応混合物から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して、淡黄色粉末状の標記化合物204mgを得る。

[0101] 融点 : 223-224°C (分解)

収率 : 34%

IR (Nujol) :  $\nu_{\text{max}}$  = 3360, 1750, 1690

Mass :  $m/z$  = 522 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta^{\text{TMS}}$  = 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.46 (9H, s), 1.8-2.0 (2H, m), 2.08 (1H, dd, J = 12.5 Hz および 6.5 Hz), 2.10 (1H, dd, J = 12.5 Hz および 6 Hz), 3.40 (2H, q, J = 6.5 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6 Hz), 4.82 (1H, brs), 5.24 (2H, s), 5.29 (1H, d, J = 16 Hz), 5.73 (1H, d, J = 16 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9 Hz および 3 Hz), 7.61 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 9 Hz)

(3) 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-[3'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロ

30

ピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン352mgを乾燥ジオキサン-エタノール(7ml-1ml)に溶解し、氷冷攪拌下、この溶液に19%塩酸-ジオキサン5mlを加える。反応混合物を室温で攪拌後、さらにイソプロピルエーテル10mlを加え、析出する粉末を濾取後、洗浄して、黄色粉末状の標記化合物339mgを得る。

[0102] 融点 : 214-218°C (分解)

IR (Nujol) :  $\nu_{\text{max}}$  = 3470, 3280, 1745

Mass :  $m/z$  = 422 ([M-Cl]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d6-DMSO) :  $\delta^{\text{TMS}}$  = 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 4.27 (2H, t, J = 6 Hz), 5.25 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 10 Hz), 8.19 (3H, brs), 8.54 (1H, s)

製造例5

10-[3'-(グリシル-グリシル-L-フェニアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニアラニルグリシルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシンの合成

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-(20S)-カンプトテシン塩酸塩325mgを乾燥ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷攪拌下、この溶液に4当量のN-ヒドロキシコハク酸イミド、2当量のジイソプロピルエチルアミン、2当量のN-t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニアラニルグリシンおよび4当量の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色粉末状の標記化合物597mgを定量的に得る。

[0103] IR (Nujol) :  $\nu_{\text{max}}$  = 3280, 1750, 1660

Mass :  $m/z$  = 840 ([M+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d6-DMSO) :  $\delta^{\text{TMS}}$  = 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 1.36 (9H, s), 1.8-2.04 (4H, m), 2.72-2.84 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 4.18 (2H, t, J = 6 Hz), 4.44-4.54 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.50 (1H, s),

50

(17)

特開平11-71280

31

6.99 (1H, t, J=6Hz), 7.12-7.27 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.48-7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.88-7.96 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=9Hz), 8.12-8.36 (2H, m), 8.51 (1H, s)

(2) 10 = [3' - (グリシル-グリシル-L-フェニルアラニルグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

10 - (3' - (t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニルアラニルグリシルアミノ) プロピルオキシ) - (20S) - カンプトテシン 580mg より製造例4 - (3) と同様に処理して、黄色粉末状の標記化合物 438mg を得る。

[0104] 収率: 82%

融点: 194-199°C (分解)

IR (Nujol):  $\nu_{max}$  = 3190, 174

5, 1650

Mass: m/z = 740 ([M-C1] +)

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O

[0106] CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM 化度=0.5) 513mg を水 50ml に溶解し、内温 10°C 以下に保ちながら、10 - [3' - (グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩 77mg および 1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.54g を加える。内温 10°C 以下、pH を 0.2N 塩酸を用いて 6.0 ~ 6.5 に保ちながら、2 時間攪拌する。反応混合物をイオン交換カラムクロマトグラフィー (BioRad AG MP-50, 30ml, Na 型) で精製して、目的物を含む分画を濾過後、濾液にエタノールを加えて沈澱を分取し、洗浄後、減圧乾燥して淡黄色粉末状複合体 492mg を得る。380nm における吸収により求めた薬物 (10 - (3' - アミノプロピルオキシ) - (20S) - カンプトテシン塩酸塩) 含量は 2.8% である。ゲル濾過カラムクロマトグラフィー (GPC) による分析の結果、求められる平均分子量は 179,000、多分散度 Mw/Mn は 1.42 である (GPC 分析条件: G4000SWXL (東ソー社製)、0.2M リン酸緩衝液 (pH=7.0))。

[0107] 製造例 7

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

[0108]

[化17]

32

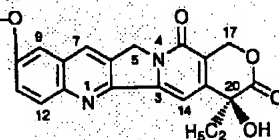
\* NMR (300MHz, d6-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.80-2.03 (4H, m), 2.79 (1H, dd, J=14Hz および 10Hz), 3.05 (1H, dd, J=14Hz および 5Hz), 3.2-3.5 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.62-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=6Hz), 4.48-4.58 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.5 (1H, brs), 7.13-7.26 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s, J=9.5Hz), 7.93 (1H, t, J=6Hz), 8.0-8.14 (4H, m), 8.32-8.41 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.56 (1H, t, J=5.5Hz)

製造例 6

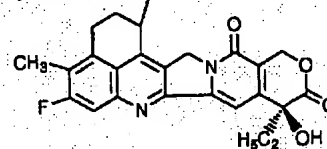
下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

[0105]

[化16]



CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH



[0109] (1) (9S) - 1 - (t-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルアミノ) - 9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13 (9H, 15H) - ジオンの合成

製造例 1 - (8) と同様にして、(9S) - 1 - アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13 (9H, 15H) - ジオン塩酸塩 166mg と、2 当量の t-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルアミノより淡黄色不定形固体の標記化合物 247mg を得る。

[0110] 収率: 82%

IR (Nujol):  $\nu_{max}$  = 3290, 1710, 1655

Mass: m/z = 854 ([M+H] +)

50 NMR (300MHz, d6-DMSO):  $\delta^{TMS}$  = 0.

(18)

特開平11-71280

33

8.7 (3H, t, J=7Hz), 1.37 (9H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.05-2.3 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.5-2.85 (2H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 3.15-3.4 (2H, m), 3.5-3.8 (6H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.42 (2H, s), 5.55-5.65 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.99 (1H, t, J=5Hz), 7.1-7.3 (5H, m), 7.32 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=11 Hz), 7.8-7.95 (1H, m), 8.1-8.2 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

(2) (9S)-1-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリルシラミノ)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13 (9H,15H)-ジオンの合成

製造例1-(9)と同様にして、上記(1)で得る化合物220mgより、淡黄色粉末状の標記化合物193mgを得る。

[0111] 融点: >165°C (分解)

IR (Nujol):  $\nu_{max}$ =3350, 1745, 1660, 1615  $cm^{-1}$

Mass: m/z=754

([M-C1+H]<sup>+</sup>)

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta^H$ =0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.80-1.94

(2H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J=13H

z, 9Hz), 3.01 (1H, dd, J=13Hz,

34

5Hz), 3.15-3.28 (2H, m), 3.5-3.91 (6H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=13Hz), 5.42 (1H, d, J=13Hz), 5.57 (1H, m), 7.12-7.30 (5H, m), 7.32 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=11Hz), 8.0-8.2 (3H, br), 8.32 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, t, J=5.5Hz), 8.50-8.62 (2H, m)

(3) カンプトテシン誘導体の調製

CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.65) 2000mgと上記(2)で得る化合物170mgを用いて、製造例3-(3)と同様に処理し、淡黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体1803mgを得る。376nmにおける吸収により求めた薬物(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13 [9H,15H]-ジオン塩酸塩) 含量は3.0%である。ゲル濾過カラムクロマトグラフィー (GPC) による分析の結果、求められる平均分子量は187,000、多分散度Mw/Mnは1.54である (GPC分析条件: G4000SWXL (東ソー社製)、0.2Mリン酸緩衝液 (pH=7.0))。

[0112] 製造例8~24

前記製造例1~7のいずれかと同様にして下記表2記載の化合物を得る。

[0113]

【表2】

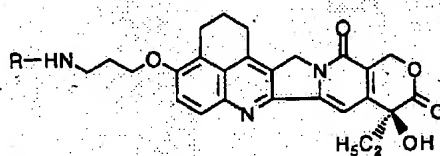
(19)

特開平11-71280

35

36

表 2



製造例 番号	R	製造例 番号	R
8	CM-Dextran-Na-L-Phe-	16	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
9	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	17	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
10	CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-	18	CM-Pullulan-Na-L-Leu-Gly-
11	CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-	19	CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-
12	CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-	20	CM-Pullulan-Na-L-Tyr-Gly-
		21	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-
13	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-	22	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-
14	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-	23	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-
15	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-	24	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-

表中、CM-Dextran-Naとは、カルボキシメチルデキストラン・ナトリウム塩を、  
CM-Pullulan-Naとは、カルボキシメチルプルラン・ナトリウム塩を意味する。  
以下、同様。

【0114】【以下、「CM-Pullulan-Na」はカルボキシメチルプルラン・ナトリウム塩を表す。】

製造例25~41

前記製造例1~7のいずれかと同様にして下記表3記載の化合物を得る。

【0115】

【表3】

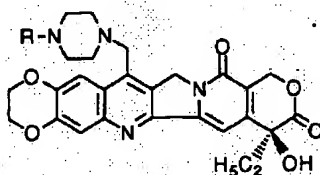
(20)

特開平 11-71280

37

38

表 3



製造例 番号	R	製造例 番号	R
25	CM-Dextran-Na-L-Phe-	33	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
26	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	34	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
27	CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-	35	CM-Pullulan-Na-L-Leu-Gly-
28	CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-	36	CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-
29	CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-	37	CM-Pullulan-Na-L-Tyr-Gly-
		38	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-
30	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-	39	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-
31	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-	40	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-
32	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-	41	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-

【0116】製造例42～59  
前記製造例1～7のいずれかと同様にして下記表4記載  
の化合物を得る。

【0117】  
【表4】

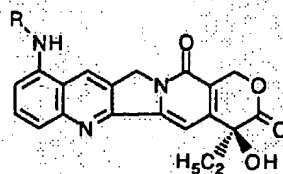
39

(21)

特開平 11-71280

40

表 4



製造例 番号	R	製造例 番号	R
4 2	CM-Dextran-Na-L-Phe-	5 1	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
4 3	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	5 2	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
4 4	CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-	5 3	CM-Pullulan-Na-L-Leu-Gly-
4 5	CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-	5 4	CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-
4 6	CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-	5 5	CM-Pullulan-Na-L-Tyr-Gly-
4 7	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-	5 6	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-
4 8	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-	5 7	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-
4 9	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-	5 8	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-
5 0	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-	5 9	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-

【0118】製造例60~76

【0119】

前記製造例1~7のいずれかと同様にして下記表5記載 30 【表5】  
の化合物を得る。

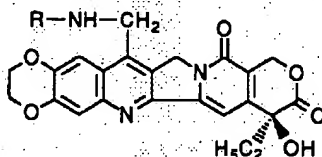
(22)

特開平11-71280

41

42

表 5



製造例 番号	R	製造例 番号	R
60	CM-Dextran-Na-L-Phe-	68	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
61	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	69	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
62	CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-	70	CM-Pullulan-Na-L-Leu-Gly-
63	CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-	71	CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-
64	CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-	72	CM-Pullulan-Na-L-Tyr-Gly-
		73	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-
65	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-	74	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-
66	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-	75	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-
67	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-	76	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-

【0120】製造例77～93

前記製造例1～7のいずれかと同様にして下記表6記載の化合物を得る。

【0121】

【表6】

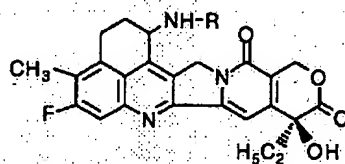
(23)

特開平 11-71280

43

44

表 6



製造例 番号	R	製造例 番号	R
77	CM-Dextran-Na-L-Phe-	85	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
78	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	86	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
79	CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-	87	CM-Pullulan-Na-L-Leu-Gly-
80	CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-	88	CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-
81	CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-	89	CM-Pullulan-Na-L-Tyr-Gly-
		90	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-
82	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-	91	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-
83	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-	92	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-
84	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-	93	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-

【0122】製造例94～110

前記製造例1～7のいずれかと同様にして下記表7記載の化合物を得る。

【0123】

【表7】

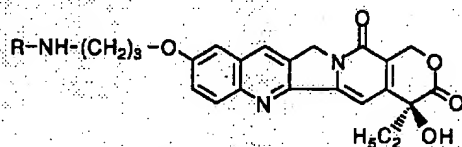
(24)

特開平11-71280

45

46

表 7



製造例 番号	R	製造例 番号	R
94	CM-Dextran-Na-L-Phe-	102	CM-Pullulan-Na-L-Phe-
95	CM-Dextran-Na-Gly-Gly-	103	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-
96	CM-Dextran-Na-L-Leu- Gly-	104	CM-Pullulan-Na-L-Leu- Gly-
97	CM-Dextran-Na-L-Phe- Gly-	105	CM-Pullulan-Na-L-Phe- Gly-
98	CM-Dextran-Na-L-Tyr- Gly-	106	CM-Pullulan-Na-L-Tyr- Gly-
		107	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly- L-Phe-Gly-
99	CM-Dextran-Na-Gly-Gly- Gly-	108	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly- Gly-
100	CM-Dextran-Na-Gly-Gly- Gly-Gly-	109	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly- Gly-Gly-
101	CM-Dextran-Na-Gly-Gly- Gly-Gly-Gly-	110	CM-Pullulan-Na-Gly-Gly- Gly-Gly-Gly-

## 【0124】参考例1

(1) デキストラン [ファルマシア社製、Dextran T-110、平均分子量：100,000 (GPC) 法] 29g を水290ml に溶解する。この溶液に 0~5℃で水素化ホウ素ナトリウム1.45g を加え、5℃で1夜攪拌する。反応混合物に酢酸を滴下してpH 5とし、室温で更に3時間攪拌する。2N水酸化ナトリウムでpH 7に調整し、激しく攪拌しながら、エタノール1.2リットルを加える。静置して不溶物を沈殿させたのち、デカンテーションにより上澄みを除去し、残渣を遠心分離する。残渣を水0.5リットルに溶解して凍結乾燥し、白色粉末26.3gを得る。

【0125】(2) 上記(1)で得られる白色粉末50g を水500ml に溶解し、この溶液に氷冷下で水酸化ナトリウム200gを加え、30分間攪拌する。反応混合物を室温に戻した後、モノクロロ酢酸(110g)の水(150ml)溶液を滴下し、40℃で18時間攪拌する。反応混合物を10℃以下に冷却し、酢酸でpH 8~9に調整する。反応混合物を激しく攪拌しながら、メタノール8リットルを加え、不溶物を沈殿させる。不溶物を濾取し、純水5リットルに溶解し、限外濾過で脱塩する。得られた溶液を減圧濃縮し、濃縮液を濾過後、エタノールを加え、析出沈殿物を濾取し、水性エタノール、アセトンで洗浄後、室温および50℃で減圧乾燥することにより、カルボキシメチルデキストラン (CM-デキストラン) ナトリウム塩 [カルボキシメチル化度 (中和滴定法)：0.5] 50.2gを得る。

【0126】参考例2  
モノクロロ酢酸の使用量を変え、参考例1と同様に実施することにより、カルボキシメチル化度が0.65のCM-デキストラン・ナトリウム塩を得る。

## 【0127】

【発明の効果】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、ドラッグ・デリバリー・システムを利用することにより、標的作用部位に多量かつ選択的に送達され、その部位で所望の薬理学的作用を発揮することができるものである。すなわち、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、その親化合物であるカンプトテシン化合物に比べ、抗腫瘍作用が著しく増強されると共に、その副作用が軽減された医薬品として極めて有用なものである。

【0128】このため、本発明の医薬組成物は、固形腫瘍 [例えば、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌 (大腸癌、胃癌、すい臓癌等)、肝癌、腎癌、前立腺癌、頭けい部癌、悪性リンパ腫等]、液性腫瘍 (例えば、白血病等) の治療薬に適用することができる。

(25)

特開平 11-71280

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

F I

// C 0 7 D 491/22

C 0 7 D 491/22